FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE N° 203

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Bernard MAKSOUDIAN

né le 7 avril 1937 à Valence (Drôme)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ALLERGIE A L'A.C.T.H.

Président : M. S. de SEZE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Bernard MAKSOUDIAN

né le 7 avril 1937 à Valence (Drôme)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ALLERGIE A L'A.C.T.H.

Président : M. S. de SEZE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^{e}

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston **CORDIER.**

1er **ASSESSEUR** . . . . . Daniel **BARGETON**

2e **ASSESSEUR** . . . . . Paul **CASTAIGNE**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémeiologie médicale	DOMART (A.)
Sémeiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Sémeiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (B.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (K.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur S. de SEZE

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

En hommage de respectueuse
reconnaissance

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

En hommage respectueux

A tous mes Amis

I N T R O D U C T I O N

Il est toujours difficile d'apprécier la réalité, la fréquence, l'importance de réactions allergiques à une substance thérapeutique donnée.

En effet, tant de facteurs entrent en jeu, la maladie causale, le mode et le rythme d'administration du produit, que les observations susceptibles d'illustrer les accidents allergiques de la thérapeutique sont souvent très diverses, peu superposables et donc sans grande signification.

Cependant, depuis l'évènement de l'hormonothérapie corticosurrénale et l'utilisation de la corticotropine ACTH, des incidents imputables à une réaction allergique ont été observés avec une certaine fréquence, permettant, par leur relative uniformité, d'en affirmer l'origine thérapeutique. Comme dans toute maladie allergique post-médicamenteuse, réalisant la maladie sérique, l'administration d'ACTH a pu être suivie de phénomènes articulaires, viscéraux, neurologiques. Mais dans la très grande majorité des cas, il s'agit de réactions cutanées, polymorphes certes, mais dont le mode d'apparition permet de les inscrire dans le cadre des complications allergiques de cette hormonothérapie. Quelques rares cas illustrent la possibilité d'un choc anaphylactique avec mort subite ou très rapide. Trop rares pour venir jeter le discrédit sur une thérapeutique dont les indications et les succès s'étendent chaque jour davantage.

Cependant, les manifestations cutanées sont, elles, sinon fréquentes, du moins nullement exceptionnelles. Et c'est assez pour attirer l'attention sur elles, et par voie de conséquence sur le mécanisme pathogénique de cette allergie hormonale;

dans de tels cas on cherche le facteur responsable, le produit, le solvant ou toutes les substances ajoutées à la préparation médicamenteuse, tampon en particulier; la posologie, la voie d'introduction, le rythme des doses.

Or, pour entreprendre une telle étude, complexe et difficile tant les éléments s'imbriquent, il faut d'abord être certain de la réalité de l'allergie. C'est pourquoi il est de première importance de connaître et d'appliquer les méthodes, classiques ou très récentes, permettant et le diagnostic de l'hypersensibilisation réalisée, et responsable des accidents, et surtout, la prédiction de cette hypersensibilisation, avant qu'elle ne se soit produite. On comprend tout l'intérêt d'un tel renseignement, qui dicterait des précautions, voire des abstentions, dans la conduite ultérieure d'un traitement, pour ce malade donné, dangereux. Les tests cutanés appartiennent aux méthodes classiques de la recherche de l'allergie et aussi de l'allergie spécifique; l'épreuve de l'éosinopénie insulinique provoquée, qui permet d'explorer la fonction cortico-surrénale par une méthode plus sensible et moins dangereuse que le test de THORN; et aussi, nouvelle venue la recherche de la dégranulation des basophiles, de SHELLEY.

o

L'hormone corticotrope est une protéine : il n'est donc pas surprenant qu'elle puisse provoquer des réactions allergiques. Ce qui ne veut pas dire que l'allergie à l'ACTH doive être négligée. Au contraire, elle nous paraît offrir un intérêt triple :

- tout d'abord, d'ordre pratique, et ces réactions allergiques doivent être présentes à l'esprit, dans leur possibilité d'apparition au cours de ce mode d'hormonothérapie. Dès la Première Conférence Clinique sur l'ACTH, alors que le nombre des malades traités était encore très réduit, les réactions allergiques y furent déjà signalées, à la seconde Conférence, déjà les

cas s'étaient multipliés; nous y reviendrons.

- Ensuite, il n'est pas sans intérêt d'observer qu'une substance à qui l'on attribue, avec raison d'ailleurs, des propriétés curatives et préventives sur les manifestations allergiques (asthme en premier lieu) est capable par elle-même de provoquer un état d'hypersensibilité avec des réactions correspondantes. Il semble y avoir là une contradiction qui reçoit un jour utile lorsqu'on pense que l'action de l'ACTH est tardive, et sans doute jamais capable de s'opposer préventivement à des réactions allergiques sévères. Un traitement cortisonique d'une douzaine de jours n'avait pas suffi chez le malade des FEINBERG pour modifier la réaction allergique à une substance allergissante telle que l'ACTH; il ne faut donc pas trop compter sur ces hormones pour assurer une action prophylactique constante contre l'allergie.

- Il faut enfin tenir compte de l'origine de l'ACTH utilisée; dans les premières préparations employées, certains malades se sont montrés allergiques à l'ACTH d'origine bovine, et non à celle d'origine porcine, et inversement. Dans d'autres cas les cutiréactions ont été positives pour toutes les variétés et toutes les dilutions de l'hormone, ce qui semblerait indiquer que ce n'était pas là les premières injections de ce produit.

Les préparations hormonales actuelles sont de provenances différentes, et des recherches ont été entreprises pour en atténuer les propriétés allergisantes. Les récentes hormones extractives très purifiées, la réalisation du produit synthétique, vont certainement améliorer la tolérance déjà excellente d'ailleurs, si l'on se reporte aux quelques cas de réactions signalés en regard du nombre élevé de malades traités.

Nous avons adopté le plan de travail suivant :

- après un rapide "historique" d'une question qui débute en 1950 seulement, nous essayerons d'apprécier l'ordre de fréquence des réactions allergiques à l'ACTH, la responsabilité éventuelle

du véhicule, de la provenance du produit;

- nous verrons alors les formes cliniques des accidents observés, en insistant sur les réactions cutanées, de loin les plus fréquentes et les plus délicates à diagnostiquer étiologiquement; nous rappellerons cependant un ou deux exemples de choc mortel;

- nous aborderons alors la pathogénie de ces actions allergiques;

- dont nous verrons les moyens de diagnostic et de prédiction : tests cutanés,
épreuve de l'éosinopénie insulinique provoquée,
épreuve de la dégranulation des basophiles,
nous en discuterons ensuite la signification disgnostique, une fois la réaction survenue, mais aussi la valeur pronostique, l'épreuve de la dégranulation basophile, en particulier permettant avant tout traitement sensibilisant de préciser les risques d'hypersensibilisation du sujet, et donc d'agir en conséquence.

H I S T O R I Q U E

Lors de la Première Conférence Clinique sur l'ACTH qui s'était tenue à Philadelphie en 1949 et dont les compte-rendus avaient paru en 1950, l'attention avait déjà été attirée sur les phénomènes allergiques susceptibles d'être observés à la suite de l'administration de l'hormone;

TRAEGER qui avait traité 19 malades, o observé 4 fois ces réactions. MARKSON et STILLMAN, BAYLES, ont chacun rapporté une observation d'hypersensibilité à cet extrait hormonal d'origine animale.

Lors de la seconde Conférence Clinique sur l'ACTH en 1950, les compte-rendus étant publiés en 1951, BROWN et HOLLANDER dirent avoir observé une réaction d'hypersensibilisation chez 7 des 208 malades, les réactions ont été si sérieuses qu'elles ont dû faire interrompre le traitement hormonal. Des tests intradermiques avec une dose de 0,1 cc d'une dilution de corticotropine de porc à 1 : 10.000 ont été positifs chez quatre malades ayant présenté des réactions allergiques. Mais un traitement par l'ACTH d'origine bovine a été parfaitement toléré par ces mêmes sujets, et les tests cutanés ont avec l'ACTH, été négatifs. Un malade seulement présenta, ultérieurement, une urticaire légère, et a donné une légère cutiréaction positive avec l'ACTH de boeuf.

STEVENSON a la même Conférence, a observé des réactions de sensibilisation chez six des 113 malades traités par l'ACTH d'origine porcine; les tests cutanés ont été chez les malades allergiques, positifs pour l'ACTH mais négatifs pour les extraits musculaires de porc et de boeuf.

HILL a observé une réaction urticarienne chez un des malades traités par l'ACTH bovine, SAUER a décrit un cas de manifestations allergiques provoquées par l'ACTH porcine; les tests intradermiques eurent des transferts passifs qui étaient identiques à ceux des trois témoins sans réactions allergiques. FEINBERG a vu le cas d'une femme chez qui l'urticaire est apparue avec la première injection d'ACTH de porc, et s'est aggravée avec la poursuite du traitement qui dut être interrompu à la dixième injection. Un an plus tard, cette même malade devait présenter une réaction allergique très alarmante dans les cinq minutes qui ont suivi l'injection d'ACTH de boeuf à la dose de 25 mg. Des tests intradermiques ont été positifs avec l'ACTH de boeuf, de porc, de mouton, même à la dilution de 1 : 10.000. De plus, des réactions faites avec d'autres préparations hypophysaires d'ante et de post-hypophyse, de pitressine, d'ocytocine, ont été positives même à dilution élevée. Cependant, des extraits musculaires de diverses origines, porc, boeuf, mouton, à 1 : 1.000 ne donnèrent pas de réponse positive.

A l'injection d'ACTH, ces premiers auteurs ont décrit comme réactions allergiques :

- l'urticaire, au point d'injection d'ACTH, et aussi de l'urticaire du côté de l'injection;
- une urticaire généralisée;
- du prurit;
- un oedème angioneurotique;
- de la fièvre, de la dyspnée, une douleur sous-sternale,
- des syncopes, vertiges, nausées, vomissements, malaise,

rapide chute de pression artérielle, tachycardie, état de choc et de prostration. Le plus souvent cependant, la réaction s'est bornée à une réaction urticarienne, jugulée par les anti-histaminiques. Dans quelques cas, les manifestations, plus graves, ont nécessité l'arrêt du traitement hormonal.

J. CHARPIN et ses collaborateurs, qui ont consacré de nombreuses recherches et publications à la question de l'allergie à l'ACTH, constatent que depuis 1950, les accidents ont été d'abord en se multipliant, particulièrement chez les malades présentant un terrain allergique. En 1961, ces auteurs, sur 113 asthmatiques traités par la corticothérapie au long cours, avaient retenu 43 cas d'allergie, soit une proportion de 38 pour 100 des malades traités. La fréquence, parfois la gravité de ces chocs allergiques, avaient contribué à freiner l'emploi de l'hormonothérapie chez les asthmatiques. Mais plus récemment, de meilleures techniques de diagnostic, une série de préparations hormonales plus satisfaisantes à cet égard, autant de faits qui ont modifié la question de l'allergie à l'ACTH.

En 1951, nous l'avons indiqué plus haut, étaient publiés les cas d'allergie à l'ACTH indiqués à la Seconde Conférence Américaine, cas de FEINBERG et BIGG, de BROWN et HOLLANDER. En 1952, ZELIGMAN a signalé une dermatose de contact par ACTH porcine; en France, S. de SEZE publiait des exemples d'accidents allergiques chez des malades traités, en rhumatologie, par la cortisone et l'ACTH; tandis que JARVINEN, toujours en 1952, rapportait un cas de mort subite au cours du traitement cortisonique d'un asthme bronchique. En 1954, SAVIDGE et BROCKBAND à leur tour décrivaient deux cas de mort au cours de la corticothérapie pour asthme bronchique. Mais cette affection, par elle-même, a parfois été responsable de mort subite. HILL et SWINBURN, toujours en 1954, signalent une mort attribuée cette fois à l'ACTH. BRODEWALL en 1954 encore, signale des réactions allergiques par ACTH, observées par ARNOLDSSON en 1955. EISALO l'année suivante a vu apparaître un choc anaphylactique mortel après administration d'ACTH. J. CHARPIN et ZAFIROPOULO entreprennent en 1957 une vaste étude sur l'allergie à l'ACTH, qu'ils ont poursuivie en 1958, en 1961 et en 1964. GOUVITSOS, en 1958 consacre sa thèse, soutenue à Marseille, aux "accidents allergiques dus à l'ACTH". PASTEUR VALLERY RADOT

en 1958, se demande si l'allergie hormonale existe, cite l'insuline, l'ACTH et répond par l'affirmative. En 1960, UHRY et collaborateurs étudient l'hyperallergie à l'ACTH; UNGER et UNGER en 1961 décrivent les réactions allergiques à la corticotropine et RAJKA cherche les moyens de prévention de cette allergie hormonale.

HALPERN et ses collaborateurs publient en 1961 encore une étude clinique et expérimentale de l'allergie provoquée par la corticostimuline hypophysaire ACTH. Chez le malade de BASEX, la réaction cutanée a pris la forme d'une érythrodermie suraigüe à la suite d'injections d'ACTH-retard. SHELLEY et CARO décrivent en 1962 la réponse de dégranulation basophile, moyen de détection d'une sensibilisation anaphylactique avant toute manifestation clinique ou après apparition. Et, tandis qu'en 1962 SERAFINI revient sur les aspects cliniques et thérapeutiques de l'allergie due à l'ACTH, que DUCHAINE publie ses résultats cliniques et expérimentaux, qu'en 1964 les ROSENBLUM montrent ce que sont les accidents anaphylactiques à l'hormone corticotrope chez les enfants, les tests allergologiques sont précisés : par SHELLEY qui montre que le test indirect de dégranulation basophile permet de détecter l'allergie à la pénicilline et à d'autres médicaments (dérivés cortisoniques entre autres) alors que SIDI montre ce qu'est le test des basophiles et ce que l'on peut en attendre en clinique.

ORDRE de FREQUENCE des ACCIDENTS

Nous avons dit plus haut que la fréquence des complications allergiques du traitement par ACTH était difficile à préciser. Bien des incidents, bénins, demeurent si discrets qu'ils ne sont pas portés à la connaissance du thérapeute; ou bien ils ne sont pas rapportés par le malade au traitement hormonal auquel il est soumis. Il se peut aussi que ce malade allergique soit coutumier de telles manifestations cutanées, et que leur apparition au cours du traitement ne soit considérée alors que comme une coïncidence fortuite, et non pas comme un fait ayant avec ce traitement des relations de causalité.

Toujours est-il que les réactions allergiques à l'ACTH ont été signalées dès le début de l'emploi du traitement hormonal en 1949. CHARPIN et ses collaborateurs sont d'accord pour juger comme un "chiffre record" la proportion de 38 pour 100 des cas traités par eux par une corticothérapie au long cours chez 113 asthmatiques (43 cas d'allergies).

Cette fréquence élevée tient certainement aussi au terrain des sujets traités, asthmatiques coutumiers d'allergies diverses, y compris l'auto-allergie. Les autres statistiques sont en effet beaucoup plus modestes :

- ARNOLDSSON dit avoir observé dix cas d'allergies à l'ACTH sur 106 cas traités, soit moins de 10 pour 100;

- ARBESMER parle d'une réaction allergique parmi 38 malades traités par la corticothérapie, soit un peu plus de 2,6 %;

- BRODEWALL cite 3 cas de réactions allergiques sur 35 malades soit un peu plus de 8 pour 100;

BROWN et HOLLANDER comptent 7 réactions sur 208 malades traités soit un peu plus de 3 %;

- STEVENSON avance le chiffre de 6 allergies sur 113 cas, soit un peu plus de 5 %;

et dans la série de TRAEGER, nous relevons 4 réactions allergiques sur 19 malades, ce qui donne une proportion plus élevée de 20 %. Cependant, le plus souvent, ce taux reste de l'ordre de 3 pour 100.

Un auteur comme CHARPIN a pu à lui seul, sans indiquer la durée de son observation, réunir onze cas personnels d'accidents allergiques dus à l'ACTH.

Les autres facteurs étiologiques susceptibles d'être impliqués dans ces réactions ont dû être écartés : nature des véhicules retard, les tests cutanés demeurant négatifs pour les différents solvants; provenance animale de l'hormone, qui ne paraît pas non plus en cause. Dans la série de J. CHARPIN et A. ZAFIROPOULO, les malades ont été testés à la fois avec un produit d'origine porcine et un produit d'origine bovine : ces tests ont été également positifs. Parallèlement des tests ont été pratiqués avec des extraits de viande de porc, mouton et boeuf : ils ont toujours été négatifs. Les tests par contre ont toujours été positifs à une hormone somatotrope d'origine bovine, comme si ces malades étaient sensibilisés à une protéine hypophysaire se rencontrant surtout dans les différents extraits anté-hypophysaires.

CHARPIN en 1957 s'alarmait de la fréquence de ces accidents d'allergie à l'ACTH qui pour lui contre-indiquait chez les malades allergiques l'usage périodique de l'ACTH au cours des traitements cortisoniques prolongés.

Pour HALPHEN, l'introduction d'ACTH et son extension

permettaient de prévoir à priori qu'on allait créer des sensibilisations à cette hormone polypeptidique. Ce qui augmentait les risques de la sensibilisation, c'était la préparation de solutions dites retard par la précipitation du complexe formé avec le sel de zinc. La sensibilisation est certainement due à l'hormone, et non pas aux substances qui y sont ajoutées, puisque les réactions peuvent apparaître après l'injection intra-veineuse d'ACTH, dépourvue de toute substance retard. Nous verrons qu'avec les techniques nouvelles il a été possible de déceler des anticorps spécifiques anti-ACTH chez les malades allergiques à la corticotropine.

C L I N I Q U E

Nous ne retiendrons pas les manifestations exceptionnelles de l'allergie à l'ACTH car elles n'offrent guère d'intérêt pratique. On a bien décrit tous les éléments, isolés ou associés, de la maladie sérique, les signes articulaires, parfois aussi des phénomènes viscéraux, des nausées et vomissements, de la diarrhée, des crises douloureuses abdominales, des crises d'asthme, des poussées d'oedèmes pulmonaires. On a aussi rapporté des complications de la série neurologique, UNGER a décrit quatre observations de cette catégorie, dont trois comportaient des crises d'épilepsie. Une agranulocytose mortelle a été vue par SNIVELY à la suite d'un traitement par ACTH.

Les signes généraux, eux, sont fréquents, et complètent le tableau le plus usuel : les signes cutanés. Tous les degrés ont été vus, depuis le simple malaise subjectif, jusqu'au grand état de choc, chute tensionnelle, tachycardie, syncope. Les signes cutanés sont surtout à type de prurit intense, dont le point de départ est souvent le lieu de l'injection; à type d'urticaire aussi, parfois d'oedème de Quincke. L'état de choc peut enfin, dans certains cas exceptionnels, entrainer une évolution mortelle. Avec les syndromes cutanés, ce sont ces formes fatales que nous nous proposons de mieux étudier.

o

Manifestations cutanées

Nous résumerons d'abord les trois récentes observations de CHARPIN :

I - Une malade de 47 ans présente un asthme apparu à la

suite d'un épisode infectieux. On entreprend une corticothérapie au long cours pendant près de deux ans; puis, pendant quinze jours, de l'ACTH en perfusion. Huit mois après, on fait une seizième injection d'ACTH retard qui est immédiatement suivie de prurit, de malaises généraux, d'une exacerbation de l'asthme avec apparition d'un érythème de la face. Les tests cutanés sont négatifs pour l'hormone utilisée et pour la substance retard (tétracosapeptide); une perfusion d'une demi-ampoule de cette dernière fait apparaître un prurit facial et une crise d'asthme douze heures plus tard. Le lendemain, la perfusion d'une ampoule entraine à nouveau les réactions cutanées et une crise d'asthme. Le traitement est donc définitivement arrêté.

II - Un ancien gazé de 63 ans présente depuis un an une dyspnée paroxystique que l'on traite par l'ACTH; à la seconde dose, apparaissent une urticaire géante et un oedème de Quincke avec état de choc : le test cutané à l'ACTH est positif. Vingt mois plus tard les épreuves de SHELLEY sont positives à l'ACTH. On fait une injection intra-musculaire d'ACTH qui provoque une violente réaction asthmatique trente minutes plus tard. Le malade est tolérant à l'ACTH synthétique et négatif aux tests cutanés avec cette dernière préparation.

III - Un malade de 58 ans est atteint depuis 23 ans de bronchite chronique avec paroxysmes nocturnes spontanés depuis dix ans. Une corticothérapie au long cours avec huit injections d'ACTH retard en quatre ans est bien tolérée, jusqu'à la dernière dose qui provoque une éruption. Les tests cutanés sont positifs pour l'ACTH extractive, négatifs pour la forme synthétique. A plusieurs reprises, des doses d'ACTH ordinaire (5 unités, puis trois fois 12,5 unités, données quatre jours consécutifs) sont d'abord bien tolérées, mais la dernière injection entraine une demi-heure plus tard une violente réaction avec asthme et urticaire. L'ACTH de synthèse donnée les deux jours suivants est à nouveau bien tolérée.

J. DUCHAINE et SPAPEN, de Bruxelles, ont rapporté sept observations de malades ayant présenté des accidents ou des incidents allergiques après injections répétées d'ACTH :

- dans trois cas, il s'agissait d'urticaire généralisée, dont un cas avec oedème de Quincke;

- dans deux cas, de choc sévère;

- dans deux cas enfin, les seuls indices d'une possible sensibilité ont consisté en une augmentation du nombre des éosinophiles sanguins après l'injection de l'hormone : soit un "test de Thorn paradoxal".

Ces malades ont été soumis à divers tests cutanés avec des extraits dilués d'ACTH provenant de sept sources commerciales différentes, avec des solutions d'ACTH obtenues à trois stades successifs de sa purification chimique et avec diverses impuretés recueillies au cours de cette opération. Comme contrôles, les auteurs ont employé des solutions de somatotrophine, de thyrotrophine, des protéines de porc et de boeuf. Quatre cas ont présenté une hypersensibilité nette aux impuretés et deux de ceux-ci sont peut-être en outre sensibilisés aux protéine de l'ACTH elle-même. Mais dans deux cas où le test de Thorn avait été paradoxal, il n'a pas été possible de mettre en évidence une hypersensibilité aux impuretés ou à l'ACTH. En 1960, J. DUCHAINE et ses collaborateurs concluaient que, dans son état actuel de purification insuffisante, l'ACTH commerciale est "une drogue dangereuse, même en injection intra-musculaire".

FEINBERG en 1951 avait rapporté le cas d'une femme de 60 ans atteinte d'une arthrite invalidante depuis vingt ans, améliorée par un traitement cortisonique de douze jours; mais pour renforcer l'effet thérapeutique, on entreprit un traitement par ACTH : une injection de 25 mg d'ACTH a été suivie, dans les cinq minutes, de symptômes alarmants, consistant en

urticaire généralisée, oedème angioneurotique, oedème probable du larynx, signes d'asthme et un état de choc profond. Une enquête montra que la malade avait déjà été traitée par la corticotropine dans un autre hôpital et que la première injection avait provoqué une légère urticaire. On poursuivit le traitement, et l'urticaire s'intensifia. A la douzième injection, la réaction devint très sévère, avec en plus oedème angioneurotique et état de choc. Les injections furent alors interrompues.

Les premiers tests cutanés avec la même marque d'ACTH deux semaines après la dernière réaction, ont objectivé une forte allergie à cette hormone. D'autres tests ont été alors entrepris montrant qu'en épreuves intradermiques, des aréoles cutanées de réaction ont été provoquées à des dilutions allant jusqu'à 1 : 10.000.000. Des résultats identiques ont été obtenus avec une ACTH d'origine porcine et de préparation quelque peu différente, aussi bien avec une ACTH d'origine bovine. Cette réactivité croisée n'est pas due à un rapport de race entre les deux animaux, puisque des dilutions à 1 : 1.000 d'extraits de porc, de boeuf, de mouton (muscles) par voie intradermique n'ont donné aucune réaction. L'ACTH d'origine porcine n'était cependant pas seule en cause, puisque des préparations hormonales d'origine bovine ont eu le même résultat et les préparations de mouton ont donné des réactions cutanées encore plus intenses. Enfin, il est intéressant de noter dans cette observation des FEINBERG que d'autres préparations hypophysaires, telles que l'anté et la post-hypophyse, la pitressine et l'ocytocine ont donné toutes des cuti-réactions positives. On a pensé qu'il était possible que les propriétés allergisantes étaient absentes de préparation peptidique d'ACTH; mais une telle préparation provenant du mouton a provoqué des réactions cutanées très intenses.

En 1961, toute une série d'observations ont été

publiées. SERAFINI a pu observer quinze malades présentant des réactions allergiques. CHARPIN et ses collaborateurs ont traité au total 113 malades respiratoires par des cures cortisoniques d'un an au moins, puis par de l'ACTH : dans 43 de ces cas, il s'est produit un accident allergique qui comportait presque toujours des phénomènes cutanés, et huit fois seulement une crise d'asthme. Dans la majorité des cas, les manifestations sont apparues entre la quatrième et la huitième piqûre, et jamais après la douzième. Les tests cutanés ont confirmé la sensibilité des malades à toutes les hormones anté-hypophysaires quelle que soit leur provenance animale; par contre, tous les tests faits avec de la viande de porc, de mouton et de boeuf ont été négatifs.

Le cas de BAZEX est assez particulier puisque cet homme atteint de psoriasis pustuleux arthropathique a été traité par des injections de certaines spécialités d'ACTH-retard : ce qui a déterminé une éruption généralisée exfoliatrice accompagnée de signes généraux alarmants. L'histologie a montré l'intégrité du corps muqueux de Malpighi et une intense dilatation des capillaires dermiques. Les tests cutanés à diverses préparations d'ACTH ont été négatifs. Pour BAZEX, il y aurait lieu de penser que l'injection d'ACTH déclenche une vasodilatation déterminant secondairement l'éruption.

B.N. HALPERN et ses collaborateurs, enfin, ont décrit des accidents de type anaphylactique chez huit malades à la suite d'administration d'ACTH : l'un de ces accidents a connu une évolution mortelle.

Cas mortels :

Ils sont très rares. En 1956, EISALO et collaborateurs ont rapporté un cas de choc anaphylactique mortel à la suite de l'administration d'ACTH; outre le cas de HALPERN, il faut citer celui d'une mort subite au cours de la cortisonothérapie

d'un asthme bronchique; celui de HILL et SWINBURN, 1954, concernant une mort par ACTH, les deux observations de SAVIDGE concernant la cortisone donnée chez les asthmatiques. Le choc allergique peut survenir dès la première injection; mais le plus souvent c'est après la troisième ou la quatrième que le risque est grand, sans jamais dépasser le cap de la douzième dose. Les accidents allergiques peuvent prendre un caractère de gravité progressive, et l'accident grave a le plus souvent été précédé d'une petite réaction cutanée locale. Dans bien des formes mortelles de l'allergie à l'ACTH il devient difficile d'attribuer à l'anaphylaxie ces accidents. Dans le cas de HILL et SWINBURN, une réaction anaphylactoïde immédiate à l'ACTH d'origine bovine a été rapportée, avec évolution mortelle. Celle-ci peut-être considérée comme non spécifique, d'après les données des épreuves cutanées de transfert passives. Rien dans les anamnétiques du malade, ni dans les réactions cutanées, n'avaient pu montrer une hypersensibilité vis-à-vis du porc ou du boeuf. La mort a été due à l'anoxie cérébrale prolongée secondaire à l'état anaphylactoïde et le collapsus circulatoire associé prolongé pendant 25 minutes. Cette fois, il n'a été constaté aucun signe clinique d'urticaire, d'oedème angioneurotique ou de bronchospasme avant ou pendant la réaction anaphylactoïde. Cependant, les constatations nécropsiques devaient indiquer que la mort était directement due au choc anaphylactique.

o

En somme, sur le plan de la clinique, il faut reconnaître que les réactions allergiques à l'ACTH ne sont pas exceptionnelles; que, cependant, leur fréquence habituelle est de l'ordre de 3 à 6 pour 100 des cas traités, que les manifestations les plus observées sont de nature cutanée, urticaire, oedème angioneurotique, érythrodermie, avec ou sans signes généraux de choc. Pour que la réaction se produise, il faut que le malade, souvent déjà atteint d'allergie (les asthmatiques

forment l'essentiel du dossier documentaire) ait dans la majorité des cas été antérieurement traité par la cortisone, ou ait déjà reçu de l'ACTH. Seuls, quelques exemples exceptionnels, font état d'une réaction d'emblée dès la première injection. Encore ne peut-on pas totalement exclure la notion d'une hormonothérapie préalable dont la malade n'a pas eu connaissance ou n'a plus le souvenir.

Mais il s'agit d'uns substance particulière, organique, biologique, hormonale, pour laquelle les propriétés allergissantes demandent des explications pathogéniques particulières : c'est en tant que peptide, en effet, que l'ACTH doit pouvoir créer cette sensibilisation. C'est à ce mécanisme pathogénique de l'allergie à l'ACTH que nous allons consacrer les pages qui suivent ...

P A T H O G E N I E

On peut se demander par quel mécanisme l'ACTH est susceptible de donner lieu à des réactions allergiques. A cette question, il a été répondu par diverses hypothèses :

- l'hormone hypophysaire corticotrope est par elle-même l'agent sensibilisant;

- ce sont les impuretés présentes dans les préparations hormonales du commerce qui sont les véritables responsables de l'allergie ainsi créée;

- les formules d'ACTH-retard comportent un produit particulier qui assure l'effet tardif particulier : c'est ce produit qui a provoqué les réactions allergiques;

- enfin, on a pu incriminer l'espèce animale dans les formes extractives d'ACTH.

De ces quatre hypothèses, certaines s'éliminent d'elles-mêmes. D'abord, la dernière citée, celle qui implique la responsabilité de l'espèce animale d'où dérivent les hormones extractives. ARNOLDSON, FEINBERG, STEVENSON, TRAEGER et tout récemment J. CHARPIN, ont démontré que l'origine animale du produit hormonal ne pouvait être mise en cause, cela pour deux raisons :

les tests faits avec les protéines musculaires ou sériques des divers animaux dont on dispose de l'ACTH ont toujours été négatifs,

deuxième raison : il existe une co-sensibilité entre les hormones corticotropines d'origines extractives différentes.

Le produit retard, le solvant entrant dans la composition des préparations hormonales utilisées dans les observations de réactions allergiques peuvent, selon l'expression de CHARPIN, "être innocentés". Car les tests cutanés pratiqués avec ces produits ont toujours été négatifs.

Les deux derniers responsables, l'hormone en tant que telle, les impuretés qu'elle peut renfermer, semblent bien plus suspects.

Récemment, PASTEUR VALLERY RADOT se demandait s'il existait une allergie, ou une auto-allergie hormonale. Ce qui l'amenait à poser deux questions :

- peut-on se sensibiliser aux hormones introduites par voie parentérale dans l'organisme ?
- peut-on se sensibiliser à ses propres hormones ?

A la première question, PASTEUR VALLERY RADOT a répondu par les nombreuses observations de sensibilisation à la suite d'injections ovariennes, d'inhalation d'extraits hypophysaires ou d'injections d'ACTH. Il existe également des allergies certaines à l'insuline. Dans ces deux derniers cas, allergie à l'insuline, allergie à l'ACTH, il faut insister sur le fait qu'il faut toujours se demander s'il s'agit d'une sensibilisation à l'hormone elle-même, ou aux protéines de l'animal dont elle est extraite. Nous avons vu que pour cette seconde hypothèse, les tests cutanés répondent par la négative.

A la seconde question, qui est celle d'une auto-allergie hormonale, PASTEUR VALLERY RADOT répond en avançant d'indiscutables observations d'auto-allergie aux hormones génitales de la femme. On peut, en pratique, reconnaître une allergie aux hormones génitales exogènes, mais la notion d'auto-allergie hormonale reste plus sujette à critique.

Il reste très difficile de distinguer entre réactions allergiques à l'ACTH en tant que produit hormonal, et réactions allergiques aux impuretés contenues dans ce produit hormonal. Les premières préparations d'ACTH ont été celles qui, proportionnellement, ont provoqué le plus de sensibilisation. Or, elles contenaient une proportion élevée d'impuretés, DUCHAINE estimait cette proportion jusqu'à 95 pour 100 de la dose totale. Pour cet auteur, les tests cutanés faits avec des ACTH purifiés sont de plus faible intensité que ceux pratiqués avec les hormones anciennes, abondantes en impuretés. RAJKA a même été jusqu'à obtenir par analyse électrophorétique deux fractions de corticotropine, l'une appauvrie en impuretés et l'autre enrichie en impuretés. La fraction enrichie a donné des réponses cutanées positives, la fraction appauvrie, des tests négatifs. HALPERN indique que l'ACTH commerciale est de une à cinq fois plus allergénique que les ACTH purifiées.

Tout doit avoir changé depuis que l'on dispose d'ACTH synthétiques, par définition dépourvues de toute impureté. Récemment, en effet, on a préparé des produits de même action hormonale que l'ACTH extractive, mais qui doivent être dépourvus de ses inconvénients. CHARPIN et ses collaborateurs ont étudié la tolérance clinique d'une de ces formes synthétiques d'ACTH et aussi l'ont utilisée dans les tests cutanés, avec des résultats qui leur paraissent encourageants. Ils ont comparé les effets allergisants d'une ACTH extractive hautement purifiée et d'une ACTH synthétique:

Organon retard et lyophylisée, ancienne formule,

Nouvelles corticotrophines Organon purifiées, retard et lyophylisées,

L'ACTH synthétique, le tétracosapeptide.

Or, chez des malades présentant des réactions allergiques à l'ACTH extractive, ou des sujets avec des tests cutanés

positifs pour toutes les ACTH y compris l'ACTH humaine (ROSEMBLUM) les réponses des épreuves intradermiques ont toujours été négatives pour le produit synthétique. Peut-on en conclure que ce sont les impuretés quasi-inévitables dans l'ACTH extractive qui (absentes des préparations synthétiques) sont bien les responsables des réactions allergiques ? On peut admettre que cette explication est vraisemblable pour la majorité des cas; mais il faudrait alors que, quelle que soit l'origine de ces ACTH extractives, leur mode de préparation, la composition du produit commercial, les impuretés demeurent les mêmes, ce qui semble peu vraisemblable, et on en arrive alors à penser que c'est l'hormone elle-même qui est parfois allergisante.

Les nouvelles ACTH synthétiques ont été utilisées par CHARPIN chez des malades ayant été rendus allergiques par des hormones non purifiées, de type ancien. On voudrait savoir si les ACTH synthétiques sont, ou non, capables par elles-mêmes de créer des réactions allergiques, alors qu'elles peuvent, en effet, les déclencher chez un sujet antérieurement sensibilisé par les préparations non purifiées d'ACTH. Autrement dit, les ACTH synthétiques ne sont-elles capables que de déclencher une réponse sur un terrain déjà sensible, ou peuvent-elles par elles-mêmes créer cette hypersensibilité?

Dans l'affirmative qui n'a pas encore été établie, faute de recul, on devrait retenir comme responsable l'hormone par elle-même et non plus les impuretés des préparations anciennes, puisque ces impuretés n'existent plus dans les formes synthétiques. Toujours est-il que, d'après les premières constatations faites, les préparations synthétiques permettront de recourir à nouveau à l'ACTH (synthétique) chez des sujets qui, du fait de leur sensibilité, avaient dû en être privée.

HALPERN pense que la sensibilisation à l'ACTH provient

de l'hormone elle-même et non des impuretés qu'elle contient. Il s'agit, en effet, d'une hormone polypeptidique dont les propriétés allergisantes risquent d'être renforcées dans les formules retard par la précipitation du complexe formé avec le sel de zinc. Pourtant "la sensibilisation est due certainement à l'hormone et non pas aux substances additionnelles", écrit HALPERN qui a observé, en effet, des réactions allergiques violentes lors de l'injection intra-veineuse d'ACTH qui ne contient pas de substance "retard". Avec la méthode d'agglutination des érythrocytes copulés avec l'antigène à l'aide d'un pont benzidine, HALPERN a pu déceler chez des malades allergiques à l'ACTH les anticorps spécifiques anti-ACTH. Dans des travaux plus récents, ce même auteur a entrepris des recherches expérimentales qui ont montré la possibilité de sensibiliser l'animal avec la corticostimuline hypophysaire. Chez les animaux ainsi sensibilisés, l'injection intra-veineuse de corticostimuline provoque un choc anaphylactique grave, et parfois mortel. En comparant l'action sensibilisante de l'ACTH commerciale et d'une nouvelle formule de corticostimuline purifiée, HALPERN a pu montrer que cette dernière est de cinq à une fois moins allergénique que l'ACTH commerciale, l'existence d'un antigène commun entre les différentes formes d'ACTH, quelles que soient leurs origines zoologiques, étant démontrée.

Les expériences de DUCHAINE qui utilise les tests cutanés et compare sept ACTH de marques commerciales différentes avec des solutions d'hormone à trois stades successifs de sa purification chimique, et avec des impuretés recueillies au cours de cette opération, ont montré que :

- dans quatre cas il existait une hypersensibilité nette aux impuretés, deux de ces cas étant peut-être en outre sensibilisés aux protéines de l'ACTH elle-même. Mais dans les deux cas où le test de Thorn avait donné une réponse paradoxale, il n'a pas été possible de mettre en évidence une sensibilité aux impuretés de l'hormone, ni à l'hormone elle-même. Ces divers essais ont

été vérifiés par des contrôles utilisant des solutions de somatotrophine, de thyrotrophine, de protéines d'origine bovine et d'origine porcine. Pour DUCHAINE, en 1960, l'ACTH commerciale, dans son état actuel de purification insuffisante, ne peut être que dangereuse, et son emploi chez les sujets allergiques ou sensibilisés, est à déconseiller.

Que les réactions allergiques proviennent de l'hormone, de ses protéines, ou de ses impuretés, il est en somme difficile de distinguer entre des actions peut-être intriquées et, en tout cas, d'effet final identique. Ces constatations doivent avoir des suites logiques :

- une grande prudence d'emploi de l'ACTH avec surveillance en cours de traitement, et peut-être même recherche préalable d'une sensibilité à l'hormone;

- des efforts dans le sens d'une meilleure purification de la préparation extractive, l'utilisation des produits de synthèse s'ils font la preuve de leur innocuité et de leur efficacité;

- enfin, la mise en oeuvre de moyens de diagnostic de cette allergie dès que des réactions anormales apparaissent, et même peut-être avant leur constitution. Nous allons décrire ces diverses techniques de diagnostic et de pronostic.

TECHNIQUES de DIAGNOSTIC et de PREDICTION de l'HYPERSENSIBILISATION à l'ACTH

La clinique nous montre que les réactions allergiques à l'ACTH restent dans l'ensemble assez rares, et le plus souvent bénignes. Mais le risque d'un choc anaphylactique est toujours présent à l'arrière-plan de ces manifestations minimes et ne doit pas être perdu de vue. Par ailleurs, les réactions cutanées peuvent s'intensifier au point d'exiger la suspension du traitement hormonal, et donc de priver le malade -souvent un asthmatique - d'une des seules thérapeutiques vraiment efficaces. Il est donc important d'établir la réalité de l'allergie à l'ACTH devant des symptomes cutanés qu'un sujet déjà atteint d'une affection de nature allergique a pu antérieurement présenter en dehors de toute hormonothérapie; autrement dit, il est intéressant de donner aux signes cutanés observés leur étiologie exacte. Il n'est pas non plus inutile, dans certains cas, de tâter de la susceptibilité du malade avant même de commencer le traitement.

Dans la recherche de l'hypersensibilisation à l'ACTH nous disposons des classiques tests cutanés, de la méthode de l'éosinopénie provoquée, et surtout d'une technique récente, celle de la dégranulation des basophiles, qui permet la détection de toute allergie. Méthode qui a pu être utilement employée dans la prédiction, en somme des accidents, par la recherche d'une éventuelle sensibilité à l'allergène ACTH avant toute mise en oeuvre du traitement hormonal.

a) Tests cutanés -

C'est la méthode la plus anciennement connue et

appliquée, et qui consiste en intradermo-réactions à des dilutions croissantes jusqu'à obtention de renseignements précis; à quelle concentration la réponse est encore négative, à quelle concentration elle devient positive. CHARPIN a publié des résultats étendus de ces tests cutanés avec l'ACTH, et considère la méthode comme très précieuse, encore qu'à effectuer et à interpréter avec prudence, avec comparaison de témoins. Même chez le sujet normal, il faut savoir que la solution commerciale d'ACTH peut donner des réactions importantes. Voici les réponses obtenues par CHARPIN chez des sujets témoins, non allergiques à l'ACTH :

- avec l'ACTH ancienne retard, le test utilisant le produit pur : toutes les réponses sont positives;

- avec l'ACTH lyophilisée ancienne, pure, 6 réponses positives et une réponse négative;

- avec l'ACTH nouvelle retard, employée pure, 5 réponses positives et 2 réponses négatives;

- avec l'ACTH nouvelle lyophylisée employée pure, toutes les sept réponses ont été positives;

- avec l'ACTH synthétique employée pure, les sept témoins ont donné des réponses positives.

Avec la dilution à 1/10 nous trouvons :

- avec l'ACTH ancienne retard, 5 réponses négatives, 2 réponses faiblement positives;

- avec l'ACTH ancienne lyophilisée, à 1/10, 6 réponses négatives, une réponse faiblement positive;

- avec l'ACTH nouvelle retard, à 1/10, 6 réponses négatives, une réponse faiblement positive;

- avec l'ACTH nouvelle lyophilisée, à 1/10, toutes les réponses ont été négatives, de même qu'avec l'ACTH synthétique.

- avec la dilution à 1/100, tous les tests ont été négatifs.

Ainsi chez les sujets non allergiques à l'ACTH, les solutions commerciales d'ACTH ont toujours donné une réaction positive qui disparaît aux dilutions de 1/10 et de 1/100 : autrement dit, chez un malade allergique à l'ACTH, un test positif au 1/10 et au 1/100 va prendre une signification diagnostique très nette.

Avec le solvant, les sujets témoins, non allergiques donnent toujours une réponse négative. Il semble donc qu'ici on tienne la réponse à la question posée plus haut et relative à la responsabilité, dans les réactions allergiques, des produits ajoutés à l'hormone; les substances qui ont pour rôle de rendre soluble la poudre d'ACTH ne sont pas allergisantes.

CHARPIN a alors repris ces divers tests cutanés chez des sujets reconnus allergiques à l'ACTH; il s'agissait ici de 19 asthmatiques, 12 femmes et 7 hommes ayant présenté à l'ACTH des réactions telles que :

- accidents cutanés dans seize circonstances;
- choc général vu cinq fois,
- crises d'asthme observées à quatre reprises.

Les réactions allergiques sont apparues après un nombre variable d'injections d'ACTH, une injection dans un cas, deux dans trois cas, trois dans un cas, quatre dans deux cas, cinq dans trois cas, six dans trois cas, sept dans un cas, huit dans deux cas, douze dans un cas, vingt-et un dans un cas, l'intervalle de temps entre la dernière injection d'hormone ayant déclenché la réponse et la mise en oeuvre des tests cutanés ayant varié entre quatre mois et neuf ans; dans la majorité des cas de CHARPIN (15 sur 19) l'intervalle a été de plus de deux ans, notion importante puisque l'allergie peut s'atténuer, voire disparaître avec le temps.

Sur 19 malades, il n'y a pas eu de test cutané positif à ACTH ancienne responsable des accidents allergiques. Dans 8 cas, dans lesquels les épreuves avec l'ACTH extractive purifiée et avec l'ACTH de synthèse ont été également négatives. Dans 11 cas, les tests sont demeurés positifs à l'ACTH non purifiée aux dilutions de 1/10 et de 1/100; avec l'ACTH purifiée à 1/10 il y a eu 6 réponses positives et 5 réponses négatives et à 1/100, 3 réponses positives et 8 réponses négatives. Avec l'ACTH de synthèse enfin, au 1/10 on trouve une réponse positive et 10 réponses négatives, au 1/100 les 11 tests ont été négatifs.

Que valent donc ces tests cutanés dans la recherche de l'allergie à l'ACTH ? Déjà en 1951 les FEINBERG, ARNOLDSSON, les pratiquaient avec des dilutions au 1/10.000 pour les tests à l'ACTH. Avec les tests intradermiques pratiqués avec la dilution commerciale, CHARPIN avait chez les témoins, obtenu des réactions de type positif. Chez les sujets allergiques, des tests pratiqués tardivement ont dû recourir à des concentrations élevées. On peut penser que, faites peu après les accidents, des dilutions de 1/10.000 doivent encore fournir des réactions positives.

SIDI et REINBERG en 1957 comparaient les résultats obtenus dans la détection des allergies médicamenteuses avec les tests cutanés et les autres méthodes biologiques; pour eux, les tests cutanés demeurent la technique la plus sûre et la plus sensible. Mais nous allons voir que ces auteurs ont eu récemment recours au test des basophiles de SHELLEY qui leur a paru de valeur inappréciable, en particulier confronté aux autres réponses, tests cutanés compris.

o

b) L'éosinopénie provoquée a été employée par DUCHAINE et ses collaborateurs pour rechercher l'allergie à l'ACTH et surtout l'établissement de la vigueur de l'axe corticosurrénal.

Il s'agit d'une épreuve d'éosinopénie insulinique provoquée, préconisée par LARACH et ALMY et étudiée par TAGNON et CORVILAIN. La technique en est la suivante :

Chez le malade à jeun, on fait une numération des éosinophiles avant, puis quatre après l'injection intra-veineuse de 0,1 unité d'insuline ordinaire par kilogramme de poids du corps. On dose la glycémie avant, puis 20 et 30 minutes après l'injection. Comme dans le test de Thorn, l'épreuve est positive lorsque l'éosinopénie atteint 50 pour cent, pour autant, bien entendu, que la chute de la glycémie ait été suffisante.

c) La dégranulation des basophiles

W.B. SHELLEY a mis au point et publié une technique d'épreuve indirecte dite de dégranulation basophile, pour la recherche de l'allergie médicamenteuse, pénicilline et dérivés, mais aussi pour tout autre produit, puisqu'il s'agit de déceler la présence d'anticorps anti-substance allergisante dans le sérum et d'en préciser la concentration. Ce test dit des basophiles pourrait permettre la prévention des chocs anaphylactiques à une substance donnée. En effet, les basophiles du sang mis en présence d sérum contenant des anticorps et d'une solution d'antigènes spécifiques, subissent des altérations plus ou moins intenses, mais suffisamment caractéristiques pour être utilisées comme index d'une réaction antigène-anticorps.

Avant d'entrer dans les détails de ce test, voyons s'il a été appliqué à l'allergie à l'ACTH. La dégranulation des basophiles de Lapin en présence du sérum du malade et du médicament sensibilisant n'a pas encore été souvent utilisée dans les accidents allergiques de la corticothérapie. CHARPIN dit avoir rencontré dans cette application particulière des difficultés d'interprétation. L'ACTH, en effet, a bien provoqué dans certains cas des dégranulations, mais qui sont apparues comme non spécifiques. En matière d'allergie à l'ACTH, il a fallu

multiplier les lectures et examiner, outre les témoins, six lames différentes pour chacun des malades. Moyennant cette précaution, le test de SHELLEY in vitro fournit un utile recoupement. Chez neuf malades ayant présenté des réactions allergiques à l'ACTH, CHARPIN et ses collaborateurs ont obtenu les résultats suivants :

- en utilisant l'ACTH non purifiée, les neuf réponses ont été positives;

- en utilisant l'ACTH purifiée, on a eu quatre réponses positives et cinq réponses négatives;

- en utilisant l'ACTH de synthèse on a eu deux réponses positives et sept réponses négatives;

ce qui correspond bien aux renseignements fournis par les tests cutanés. Le test de SHELLEY parait donc mériter d'être intégré dans le contexte clinique et les signes et réponses cutanés, comme étant un appoint précieux mais non concluant dans la recherche du diagnostic étiologique d'une sensibilité médicamenteuse. A lui seul le test de SHELLEY ne permet pas d affirmer le diagnostic, mais sa réponse confirme ou infirme les autres données de la clinique et de la biologie. En particulier, lorsqu'il s'est agi pour CHARPIN d'essayer sur des sujets ayant présenté des réactions allergiques à un traitement antérieur par l'ACTH extractive, la nouvelle forme synthétique de l'hormone; cet essai n'aurait pu être fait sans risques si, auparavant, l'absence d'anticorps circulants n'avait été établie : ce qui est possible précisément par le test de SHELLEY.

Cet auteur est parti de la notion d'une extrême fréquence des réactions allergiques à la pénicilline, avec des degrés de gravité allant du prurit léger à la mort subite. Il fallait donc trouver une méthode de test de la sensibilité du sujet avant tout traitement. Or, le test cutané lui-même, chez des malades hypersensibles, n'est pas dénué de risques et l'on

connait quelques - rares - exemples de mort subite à la suite d'un test cutané à la pénicilline.

Ce qui est vrai pour la pénicilline l'est également pour d'autres médicaments allergisants. D'où la nécessité d'une recherche d'épreuve in vitro, et la mise au point du test indirect de la dégranulation des basophiles qui demande une goutte de sérum du malade, une goutte de la solution de pénicilline, et des leucocytes de Lapin. On appellera réaction positive l'apparition d'une dégranulation progressive des basophiles. Dans les réactions sévères, les granulations cellulaires sont expulsées lentement ou de façon explosive. La valeur du test a été prouvée par les contrôles normaux, 66 sur 70 ayant donné une réponse négative (ces sujets avaient reçu de la pénicilline sans présenter aucune réaction allergique).

SHELLEY a utilisé un test de fixation directe et une méthode indirecte utilisant les leucocytes de Lapin. Son but était surtout de déceler préventivement les sensibilisations médicamenteuses, et essentiellement lors de ses premières recherches, les sensibilisations à la pénicilline. Il eut d'abord recours aux réactions connues et employées pour la mise en évidence des anticorps circulants :

- réactions de précipitation,
- réactions d'agglutination,
- réactions de fixation du complément,

dont il existe de très nombreuses modalités.

Mais ces méthodes se révèlent insuffisantes, de même que les tests intradermiques et l'épreuve de SCHULTZ-DALE : ces deux ordres de techniques reposant sur l'observation indirecte de la libération d'histamine par les mastzellen. Cette libération d'histamine donne lieu à l'apparition de l'urticaire, par altération de la perméabilité capillaire; par ailleurs,

il se produit une contraction des fibres musculaires lisses. Ces deux essais pharmacologiques ont été affinés et variés, et les anticorps sériques peuvent être transférés passivement à un autre sujet ou à un autre animal (PRAUSNITZ-KUSTNER). On a également décrit les lésions mineures des capillaires, susceptibles d'être rendues visibles par des colorants circulants au niveau de la réaction et objectivant l'anaphylaxie cutanée passive. Plus récemment, les mastzellen ont été observées directement pour l'apparition histologique d'une perte de granulations contenant l'histamine. Ainsi est née l'épreuve de la dégranulation des basophiles (OVARY 1958, KELLER 1962). Il est ainsi clairement apparu que les mastzellen représentent l'élément cellulaire principal au moyen duquel se font tous les types de réactions allergiques immédiates. Plus récemment encore, l'autre moitié du système mastocyte/basophile s'est révélée participer elle aussi à la réaction allergique, ce qui a fourni un nouveau moyen immunologique pour l'étude et la détection de tels états allergiques. La basophile est une cellule facile à identifier, on peut l'observer en train de libérer ses granulations contenant l'histamine au cours de l'union antigène-anticorps. Ainsi, tous ces tests, qu'ils soient cutanés, sériques ou cellulaires, reposent sur la même base :l'histamine.

SHELLEY a constaté que le basophile fournit une méthode supérieure aux autres pour la détection des anticorps circulants. A l'aide des méthodes de concentration par filtration ou centrifugation, les basophiles sensibilisés du malade peuvent être observés en quantité appropriée. Dans le cas où le taux des basophiles du malade tomberait au cours d'une réaction allergique ou toxique, on peut utiliser l'épreuve des basophiles du Lapin, qui répondent aussi bien à l'épreuve que les propres basophiles du malade à l'union antigène-anticorps. L'épreuve permet de soustraire le malade aux risques et à l'ennui des tests cutanés. On peut de plus utiliser des antigènes plus forts sans risquer de provoquer un choc anaphylactique ou une sensibilisation.

SHELLEY a mis au point six techniques de dégranulation basophile pour la détection des anticorps:

- une technique de fixation filtration directe avec le sang du malade et le médicament; indirecte avec le sérum du malade, le médicament, les basophiles du Lapin;

- une technique de frottis, directe avec le sang du malade et le médicament, indirecte avec le sérum du malade, le médicament et les basophiles du Lapin;

- une technique supravital au rouge neutre avec le sang du malade et le médicament, ou indirecte avec le sérum, le médicament et les basophiles du Lapin. Avec les techniques directes on constate des modifications des basophiles et une dégranulation progressive.

Le test de SHELLEY, tel qu'il a été utilisé par les auteurs français (SIDI, REINBERG, GERVAIS) comporte la technique suivante :

- les basophiles utilisés proviennent du sang du Lapin recueilli dans un tube à hémolyse sur héparine, 0,05 ml d'une solution à 25 mg/ml, à partir de la veine marginale de l'oreille. Il faut utiliser les basophiles dans les deux ou trois heures qui suivent le prélèvement de sang; on les isole par centrifugation pour chaque réaction et on prépare un lot de tubes en polyéthylène chimiquement neutre, de 70 mm de long, d'un diamètre intérieur de 0,86 mm et extérieur de 1,52 mm. On remplit de sang trois ou quatre tubes qui sont centrifugés à 8.000 - 12.000 tours/minutes pendant trente secondes. On isole la couche leucocytaire, très visible. On place deux clamps à 0,6 mm au-dessus de cette couche et immédiatement au-dessous. Avec une lame de rasoir on sectionne le tube au-dessus du premier clamp et au-dessous du second, on déclampe le tube; on le vide à l'aiguille; la goutte obtenue contient la couche leucocytaire, un peu de sérum, quelques hématies.

On prépare des lames recouvertes de colorant (solution alcoolique de rouge neutre) qui permet de mettre en évidence les granulations de basophiles. On a préparé extemporanément la solution : 5 ml d'alcool éthylique absolu, 0,6 ml de solution mère de rouge neutre. On prépare plusieurs lames simultanément dont trois seront des témoins. La première lame sert à l'examen des basophiles sans addition; la seconde lame porte des leucocytes plus le sérum (0,005 ml) à étudier; la troisième lame les leucocytes et 0,005 ml de la solution d'antigène à une dilution convenable. La lecture de ces trois lames doit établir l'absence d'altérations des basophiles. C'est sur la quatrième lame que se fait la réaction : les leucocytes y sont mis en présence à la fois du sérum (0,005 ml) et de la solution d'antigène (0,005 ml). Les leucocytes sont brassés sur chacune des lames en soufflant doucement sur les microgouttes par une pipette. Chaque préparation est recouverte d'une lamelle couvre-objet, aux bords vaselinés.

La lecture de la réaction se fait sous immersion : en cinq minutes, les granulations des basophiles se colorent en rouge brique, ce qui les distingue aisément des autres leucocytes. L'examen des lames se fait 10-25 minutes après leur préparation et 20-25 basophiles doivent être observés par lame. On note le rapport entre basophiles altérés et basophiles totaux. Le test est dit positif lorsque sur la lame-test la majorité des basophiles sont altérés alors que la majorité dans les autres lames sont intacts.

Les altérations sont :

- la perte de la forme sphérique, les basophiles deviennent déformés, ballonés, aux contours flous;
- la lyse des granulations;
- l'éclaircissement du noyau.

Dans les réactions très positives, on observe un éclatement des basophiles, avec échappement des granulations colorées à travers les brèches des parois, parfois même, il y a véritable explosion de tous les basophiles.

Comme une certaine appréciation subjective intervient inévitablement, on fera les réactions en double, et leur lecture sera confiée à deux observateurs différents dont les conclusions seront confrontées.

La préparation du sérum du malade après ponction veineuse et coagulation du sang, sera stérile, le sérum pouvant soit être utilisé immédiatement, soit conservé à 0° pendant plusieurs mois. Quant aux antigènes, on les prépare aux dilutions habituellement employées pour les tests intradermiques. La comparaison des réponses des tests dermiques et du test de SHELLEY montre que, lorsque les premiers sont positifs, le second l'est toujours aussi. Mais l'inverse n'est pas vrai. Les manifestations allergiques, urticaire, oedème de Quincke, érythème, état de choc, sont immédiates, intenses, et liées à la présence d'anticorps dans le sang circulant, anticorps anti-médicament responsable des accidents. Lorsque les tests cutanés sont négatifs et l'épreuve de SHELLEY positive, on peut penser que cette dernière est capable de révéler un état de sensibilisation avec anticorps circulants, ce que seule cette méthode permet actuellement de déceler. Si le test de SHELLEY est négatif, c'est donc qu'il n'y a pas d'anticorps anti-médicament (ACTH) circulants. Toutefois, il faut savoir quels sont les facteurs susceptibles de négativer le test de SHELLEY. Les anticorps sont relativement stables, mais ils peuvent aussi se détériorer. Même avec une épreuve correcte, une réponse peut être négative en présence de la réaction allergique cliniquement évidente : ce qui est parfois observé une ou deux semaines après un choc allergique grave. Les recherches sur l'animal ont montré que les anticorps sont diminués par les réactions sévères. Il s'agit

d'un état anergique temporaire au cours duquel le test de la dégranulation des basophiles est négatif. C'est une période dangereuse au cours de laquelle le malade a perdu sa réactivité et risque ainsi de tolérer provisoirement le médicament allergisant, de poursuivre le traitement et peut-être ultérieurement de voir apparaître des accidents.

Un test négatif ne permet pas de distinguer entre un sujet qui n'a jamais été sensibilisé vis-à-vis du médicament et un malade sensibilisé plusieurs années auparavant et chez qui cette sensibilité a disparu. Mais celle-ci peut persister longtemps s'il y a eu ré-exposition renouvelée, maintenant un taux élevé d'anticorps. Cependant SHELLEY constate que ses résultats positifs concernent des sujets dont les anamnétiques d'allergie médicamenteuse remontent à moins de deux ans. Les premières expériences cliniques de SHELLEY, les récentes applications pratiques de SIDI et REINBERG, apportent la preuve d'un gros intérêt de la réaction de dégranulation des basophiles, toujours positive en présence de tests cutanés positifs, mais parfois aussi positive alors que ces derniers sont négatifs. Pour SHELLEY enfin, la méthode est intéressante parce qu'elle établit la nature allergique spécifique des accidents cliniques observés;

parce qu'elle peut déceler un état d'hypersensibilisation infra-clinique;

parce qu'elle se montre capable de prévoir les réactions allergiques - et donc de les éviter - et de déceler lequel, parmi les multiples médicaments administrés à un même malade, est le véritable responsable des accidents allergiques observés. Le test de SHELLEY n'a jusqu'ici été que très rarement appliqué à l'allergie à l'ACTH (CHARPIN) mais déjà il apparaît au moins comme un appoint précieux à intégrer dans le contexte cutané et clinique, et comme capable de déceler les anticorps circulants responsables d'une réaction allergique avant d'entreprendre le traitement chez un malade reconnu sensibilisé.

C O N C L U S I O N S

I - Les réactions allergiques à l'ACTH pouvaient être prévues dès l'introduction en clinique humaine de ce mode d'hormonothérapie :

- parce qu'il s'agit d'une protéine complexe;
- parce que l'ACTH est utilisée dans les traitements au long cours;
- parce que de nombreuses indications relèvent précisément d'affections allergiques, l'asthme en premier lieu.

II - Si donc les circonstances étiologiques favorisantes étaient bien réunies pour compliquer ce mode de corticothérapie d'accidents allergiques, il faut reconnaître qu'en pratique ces accidents restent rares et habituellement bénins : réactions cutanées, locales ou généralisées, surtout à type d'urticaire, d'oedème de Quincke, rarement d'érythrodermie; parfois déclenchement d'une crise asthmatique;

parfois aussi, syndrome général reproduisant la maladie sérique, le choc anaphylactique avec, dans des cas tout à fait exceptionnels, une évolution fatale subite.

III - Malgré l'habituelle rareté et l'habituelle bénignité de ces complications allergiques de l'ACTH, leur étude offre un intérêt pratique et théorique :

- pratique, parce que la survenue d'une réaction risque de priver le malade d'une thérapeutique extrêmement précieuse;

- théorique, parce qu'il était intéressant de rechercher le mécanisme pathogénique de ces réactions, le facteur responsable : l'hormone elle-même, les impuretés qu'elle peut contenir, les substances ajoutées, en particulier retard.

IV - Les diverses épreuves utilisées en allergologie ont permis de déceler la responsabilité de l'ACTH extractive non purifiée, les formes purifiées, retard, synthétiques ne paraissant pas créer d'hypersensibilité, mais simplement déclencher une réaction si le sujet a été antérieurement traité par les ACTH anciennes. C'est dire que les progrès réalisés depuis l'avènement de la corticothérapie en 1949 raréfient de plus en plus les risques d'allergie à l'ACTH.

V - Nous avons rappelé les techniques et les résultats des classiques tests cutanés et de la récente méthode de la dégranulation des basophiles proposée par SHELLEY.

Vu :
Le Président :
Signé : S. de SEZE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ARNOLDSSON H.

Allergische Reaktionen auf ACTH
Acta Allergologica 1955 VIII p. 369-377

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M.

Erythrodermie suraigüe déclenchée par des injections d'ACTH retard
Soc. Fr. Allergie Journ. Provinc. Marseille 6 Mai 1961

BRODEWALL E.K.

Allergic reactions due to corticotrophin
Nordisk Med. 1954 LI p. 301-303

BROWN E.J., HOLLANDER E.J.

Allergy to ACTH and the use of beef ACTH
IIème Clin. ACTH Conf. Chicago 9 Déc. 1950 C.R. pages 391-394 1951

CHARPIN J., ZAFIROPOULO A.

Allergie à l'ACTH
Soc. Fr. Allergie 18 Juil.1957 Semaine des Hop. Paris 28 Janv. 1958 XXXIV pages 274-276

CHARPIN J., ZAFIROPOULO A., GOUVITSOS A.

Accidents allergiques à l'ACTH au cours des traitements cortisoniques prolongés
Ière Journ. Provinc. Soc. Fr. Allergie Marseille Mai 1961

CHARPIN J., ZAFIROPOULO A., AUBERT J., OHRESSER PH., BOUTIN C.

Données actuelles concernant l'allergie à l'ACTH
Presse Med. 28 Nov. 1964 LXXII pages 3025-3028

DUCHAINE J., SPAPEN R., JACQUES M.

L'allergie à l'ACTH. Etude clinique et expériment.
Revue Française d'Allergie 1962 II pages 15-26

EISALO A., LESKINEN O., OKA M.

Fatal anaphylactic schock following corticotrophin
Acta Med. Scand. 1956 CLV pages I-4

S.M. FEINBERG, FEINBERG A.R., BIGG E.

Allergy of pituitary corticotrophic hormone
Jour. Am. Med. Assoc. Ier Sept.1951 CXLVII p. 40-41

GOUTVISOS A.

Accidents allergiques dus à l'ACTH
Thèse de Marseille 1958

HALPERN B.N., JACOB M., BINAGHI R., MACQUET V.

Etude clinique et expérimentale de l'allergie provoquée par la corticostimuline hypophysaire ACTH
Revue Fr. Allergie 1961 III p. 188

JARVINEN K.A.J.

Sudden death during cortisone therapy of hronchial astma
Ann. Med. Int. Fenniae Helsinki 1952 XLI p.165-185

HILL B.H.R., SWINBURN P.D.

Death from corticotrophin
Lancet 12 Juin 1954 I p. 1218-1219

RAJKA G.

On the prophylactic possibilities in ACTH allergy
Acta Allergologica 1961 XVI p. 159-167

ROSEMBLUM A.H., ROSEMBLUM P.

Anaphylactic reactions to adrenocorticotropic hormone in children
Jour. of Pediat. 1964 LXIV p.307

SAVIDGE R.S., BROCKBANE W.

Two deaths during cortisone treatment of bronchial asthma
Lancet 30 Oct. 1954 II p. 893-895

SERAFINI U.

Aspects cliniques et thérapeutiques de l'allergie due à l'ACTH
Soc. Fr. Allergie 1962, II p. 145

de SEZE S., RENIER J.C.

ACTH, cortisone et accidents allergiques
Bull. Soc. Med. Paris 1952 LXVIII p.850
Revue du Rhumatisme 1952 XIX p.608

SHELLEY W.B., CARO W.A.

Detection of anaphylactic sensitivity by the basophil degranulation response
Journ. Am. Med. Assoc. 13 Oct. 1962
CLXXXII p. 170-178

SHELLEY W.B.

Indirect basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs
Journ. Am. Assoc. 20 Avril 1963 CLXXXIV p.171-178

SIDI E., REINBERG A., GERVAIS P.

Le test des basophiles. Une réaction sérologique nouvelle en allergologie
Presse Med. 28 Déc. 1963, LXXI p. 2777-2778

UNGER D.L., UNGER L.

Allergic reactions to ACTH
Diseases of the Chest 1961 XL p. 359-363

UHRY P., DIUZEND L., CHATELAIN J.

Hyperallergie à l'ACTH
Semaine Hop. Paris 1960 XXXVI p. 1354-1355

PASTEUR VALLERY RADOT

L'allergie hormonale existe-t-elle ?
Semaine des Hop. Paris 1958 XXXIV p. 267-269

ZELIGMAN I.

Allergic contact dermatitis due to pork corticotropin
Journ. Am. Med. Assoc. 17 Mai 1952
CXLIX p. 263-264

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90